

Склад

діюча речовина: цефепіме;

1 флакон містить цефепіму гідрохлорид у кількості, що відповідає цефепіму 1000 мг;

допоміжна речовина: аргінін.

Лікарська форма

Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: стерильний порошок від білого до світло-жовтого кольору, без видимих домішок; розчин порошку повинен бути прозорим від безбарвного до світло-жовтого кольору; рН розчину - 4-6.

Фармакотерапевтична група

Протимікробні засоби для системного застосування. Інші β -лактамі антибіотики. Цефалоспорины четвертого покоління. Цефепім. Код АТХ J01D E01.

Фармакодинаміка

Цефепім пригнічує синтез ферментів стінки бактеріальної клітини і має широкий спектр дії щодо різних грампозитивних і грамнегативних бактерій. Цефепім високостійкий до гідролізу більшістю β -лактамаз, має малу спорідненість щодо β -лактамаз, що кодуються хромосомними генами, і швидко проникає у грамнегативні бактеріальні клітини.

Цефепім активний щодо таких мікроорганізмів:

грампозитивні аероби: *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* (включаючи їх штами, що продукують β -лактамазу); інші штами стафілококів, включаючи *S. hominis*, *S. saprophyticus*; *Streptococcus pyogenes* (стрептококи групи А); *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи В); *Streptococcus pneumoniae* (включаючи штами з середньою стійкістю до пеніциліну - МПК від 0,1 до 1 мкг/мл); інші β -гемолітичні стрептококи (групи С, G, F), *S. bovis* (група D), стрептококи групи *Viridans*. (Більшість штамів ентерококів, наприклад *Enterococcus faecalis* і стафілококи, резистентні до метициліну, резистентні до більшості цефалоспоринових антибіотиків, включаючи цефепім);

грамнегативні аероби: *Pseudomonas* spp., включаючи *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. stutzeri*; *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., включаючи *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae*; *Enterobacter* spp., включаючи *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. sakazakii*; *Proteus* spp., включаючи *P. mirabilis*, *P. vulgaris*; *Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus*, *lwoffii*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp., включаючи *C. diversus*, *C. freundii*; *Campylobacter jejuni*; *Gardnerella vaginalis*; *Haemophilus ducreyi*; *H. influenzae* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу);

parainfluenzae; *Hafnia alvei*; *Legionella* spp.; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включаючи штами, що продукують β-лактамазу); *N. meningitidis*; *Pantoea agglomerans* (відомий як *Enterobacter agglomerans*); *Providencia* spp. (включаючи *P. rettgeri*, *P. stuartii*); *Salmonella* spp.; *Serratia* (включаючи *S. marcescens*, *S. liquefaciens*); *Shigella* spp.; *Yersinia enterocolitica*

(цефепім неактивний щодо багатьох штамів *Xanthomonas maltophilia* і *Pseudomonas maltophilia*);

анаероби: *Bacteroides* spp., включаючи *B. melaninogenicus* та інші мікроорганізми ротової порожнини, що належать до *Bacteroides*; *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella* spp.

(Цефепім неактивний щодо *Bacteroides fragilis* і *Clostridium difficile*).

Фармакокінетика

Середні концентрації цефепіму у плазмі крові у дорослих здорових чоловіків через різний час після одноразового внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення наведені у таблиці 1.

Концентрація цефепіму у плазмі крові (мкг/мл) при внутрішньовенному (в/в) та внутрішньом'язовому (в/м) введенні

Таблиця 1

Доза цефепіму	0,5 години	1 година	2 години	4 години	8 годин	12 г
500 мг в/в	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2

1 г в/в	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 г в/в	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 мг в/м	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 г в/м	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 г в/м	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

У сечі, жовчі, перитонеальній рідині, слизовому секреті бронхів, мокротинні, простаті, апендиксі та жовчному міхурі також досягаються терапевтичні концентрації цефепіму.

У середньому період напіввиведення цефепіму з організму становить близько 2 годин. У здорових добровольців, які одержували дози до 2 г внутрішньовенно з інтервалом 8 годин протягом 9 днів, не спостерігалася кумуляція препарату в організмі.

Цефепім метаболізується в N-метилпіролідін, який швидко перетворюється в оксид

N-метилпіролідину. Середній загальний кліренс становить 120 мл/хв. Цефепім виділяється майже винятково за рахунок ниркових механізмів регуляції головним чином шляхом гломерулярної фільтрації (середній нирковий кліренс – 110 мл/хв). У сечі проявляється приблизно 85 % введеної дози у вигляді незміненого цефепіму, 1 % N-метилпіролідину, близько 6,8 % оксид

N-метилпіролідину та близько 2,5 % епімеру цефепіму. Зв'язування цефепіму з білками плазми крові становить менше 19 % і не залежить від концентрації препарату в сироватці крові.

У хворих віком від 65 років із нормальною функцією нирок не потрібне коригування дози препарату, незважаючи на меншу величину ниркового кліренсу порівняно з молодими хворими.

Дослідження, проведені на хворих із різним ступенем ниркової недостатності, продемонстрували збільшення періоду напіввиведення з організму. У середньому період напіввиведення у хворих із тяжкими порушеннями функції нирок, які потребують лікування шляхом діалізу, становить

13 годин при гемодіалізі і 19 годин - при перитонеальному діалізі.

Фармакокінетика цефепіму у хворих із порушеннями функції печінки або муковісцидозом не змінена. Коригування дози для таких хворих не потрібне.

Доза препарату - 50 мг/кг маси тіла при внутрішньовенному введенні протягом від 5 до 20 хвилин кожні 8 годин.

Показання

Дорослим.

Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою:

- дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт;
- шкіри та підшкірної клітковини;
- інтраабдомінальні інфекції, у тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів;
- гінекологічні;
- септицемія.
- Емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою.
- Профілактика післяопераційних ускладнень в інтраабдомінальній хірургії.

Дітям.

- Пневмонія;
- інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит;
- інфекції шкіри та підшкірної клітковини;
- септицемія;
- емпірична терапія хворих із нейтропенічною гарячкою;
- бактеріальний менінгіт.

Протипоказання

Підвищена чутливість до цефепіму або аргініну, а також до антибіотиків цефалоспоринового класу, пеніцилінів або інших β-лактамних антибіотиків.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Застосовуючи високі дози аміноглікозидів одночасно з цефепімом, слід уважно стежити за функцією нирок через потенційну нефротоксичність та ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків. Нефротоксичність відзначалася після одночасного застосування інших цефалоспоринів з діуретиками, такими як фуросемід.

Цефепім концентрацією від 1 до 40 мг/мл сумісний з такими парентеральними розчинами:

0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій; 5 і 10 % розчини глюкози для ін'єкцій; розчин

6М натрію лактату для ін'єкцій, розчин 5 % глюкози і 0,9 % натрію хлориду для ін'єкцій; розчин Рінгера з лактатом і 5 % розчином глюкози для ін'єкцій.

Щоб уникнути можливої лікарської взаємодії з іншими препаратами, розчини цефепіму (як і більшості інших β-лактамних антибіотиків) не вводити одночасно з розчинами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату. У разі призначення цефепіму із зазначеними препаратами вводити кожен антибіотик окремо.

Особливості застосування

У пацієнтів із високим ризиком розвитку тяжких інфекцій (наприклад, у пацієнтів, які мали в анамнезі трансплантацію кісткового мозку при зниженій його активності, що відбувається на тлі злоякісної гемолітичної патології з тяжкою прогресуючою нейтропенією) монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

Необхідно точно визначити, чи відзначалися раніше у хворого реакції підвищеної чутливості негайного типу на цефепім, цефалоспорини, пеніциліни або інші β-лактамні антибіотики. Антибіотики з обережністю призначати всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські препарати. При появі алергічної реакції застосування препарату слід припинити. Серйозні реакції підвищеної чутливості негайного типу можуть вимагати застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

При застосуванні майже всіх антибіотиків широкого спектра дії повідомляли про випадки псевдомембранозного коліту. Тому важливо враховувати можливість розвитку цієї патології у випадку виникнення діареї під час лікування препаратом. Легкі форми коліту можуть минати після прийому препарату; помірні або тяжкі стани можуть потребувати спеціального лікування.

Виникнення діареї може свідчити про наявність псевдомембранозного коліту, діагностика якого ґрунтується на даних колоноскопії. Це явище потребує негайного припинення лікування і початку відповідної специфічної терапії.

Оскільки функція нирок з віком знижується, дозу пацієнтам літнього віку необхідно підбирати залежно від стану функції нирок у кожного конкретного хворого.

Пацієнтам із нормальною функцією нирок коригування дозування не потрібне. Доцільно слідкувати за функцією нирок при одночасному застосуванні цефепіму з потенційно нефротоксичними антибіотиками (особливо аміноглікозидами) та сильними діуретиками.

Цефалоспорини схильні абсорбуватися на поверхні еритроцитів і вступати в реакцію з антитілами, спрямованими проти препаратів, результатом чого є позитивний тест Кумбса. У пацієнтів, які приймали цефепім 2 рази на добу, описано позитивний тест Кумбса при відсутності ознак гемолізу.

При проведенні аналізу сечі на глюкозурію можливий хибнопозитивний результат, тому визначення глюкози у сечі в період лікування цефепімом слід проводити глюкозооксидазними методами.

Як і у випадку з іншими антибіотиками, застосування цефепіму може призводити до колонізації нечутливою мікрофлорою. При розвитку суперінфекцій під час лікування необхідно вжити відповідних заходів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Не вивчалася.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося, тому цефепім у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Цефепім проникає у грудне молоко у дуже невеликій кількості, тому на період лікування препаратом годування груддю слід припинити.

Спосіб застосування та дози

Перед застосуванням препарату слід зробити шкірну пробу на переносимість.

Звичайне дозування для дорослих становить 1 г, яке слід вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово з інтервалом у 12 годин. Звичайна тривалість лікування – 7-10 днів; тяжкі інфекції можуть потребувати більш тривалого лікування.

Однак дозування і шлях введення варіюють залежно від чутливості мікроорганізмів-збудників, ступеня тяжкості інфекції, а також функціонального стану нирок хворого.

Рекомендації щодо дозування препарату для дорослих наведені у таблиці 2:

Інфекції сечовивідних шляхів легкої та середньої тяжкості	500 мг-1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово
Інші інфекції легкої та середньої тяжкості	1 г внутрішньовенно або внутрішньом'язово
Тяжкі інфекції	2 г внутрішньовенно
Дуже тяжкі та загрозові для життя інфекції	2 г внутрішньовенно

Для профілактики розвитку інфекцій при проведенні хірургічних втручань. За 60 хвилин до початку хірургічної операції дорослим вводити 2 г препарату внутрішньовенно протягом

30 хвилин. Після закінчення вводити додатково 500 мг метронідазолу внутрішньовенно. Розчини метронідазолу не слід вводити одночасно з цефепімом. Систему для інфузії перед введенням метронідазолу слід промити.

Під час тривалих (понад 12 годин) хірургічних операцій через 12 годин після першої дози рекомендується повторне введення рівної дози препарату з наступним введенням метронідазолу.

Порушення функції нирок. У хворих із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше

30 мл/хв) дозу препарату необхідно відкоригувати.

Рекомендовані дози цефепіму для дорослих

Таблиця 3

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Рекомендовані дози
----------------------------	--------------------

> 50	Звичайне дозування адекватне тяжкості інфекції (див. таблицю 1), дози не потрібно			
	2 г кожні 8 годин	2 г кожні 12 годин	1 г кожні 12 годин	500 мг кожні 24 години
30-50	Коригування дози відповідно до кліренсу креатиніну			
	2 г кожні 12 годин	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
11-29	2 г кожні 24 години	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години
≤ 10	1 г кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години	250 мг кожні 24 години
Гемодіаліз	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години	500 мг кожні 24 години

Якщо відома тільки концентрація креатиніну в сироватці крові, то кліренс креатиніну можна визначати за наведеною нижче формулою:

При гемодіалізі за 3 години виділяється з організму приблизно 68 % від дози препарату. Після завершення кожного сеансу діалізу необхідно вводити повторну дозу, що дорівнює початковій дозі. При безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі препарат можна застосовувати у початкових нормальних рекомендованих дозах 500 мг, 1 або 2 г залежно від тяжкості інфекції з інтервалом між дозами 48 годин.

Дітям віком 1-2 місяці препарат призначати тільки за життєвими показаннями. Стан дітей із масою тіла до 40 кг, які отримують лікування цефепімом, слід постійно контролювати.

Дітям із порушеннями функції нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.

Діти віком від 1 до 2 місяців. Цефепім слід призначати тільки за життєвими показаннями у дозі 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин, залежно від тяжкості інфекції.

Діти віком від 2 місяців. Максимальна доза для дітей не повинна перевищувати рекомендовану дозу для дорослих. Звичайна рекомендована доза для дітей з масою тіла до 40 кг, у разі ускладнених або неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит), неускладнених інфекцій шкіри, пневмонії, а також у разі емпіричного лікування фебрильної нейтропенії становить 50 мг/кг кожні 12 годин (хворим на фебрильну нейтропенію та бактеріальний менінгіт - кожні 8 годин). Звичайна тривалість лікування становить 7-10 днів, тяжкі інфекції можуть вимагати тривалішого лікування.

Діти з масою тіла 40 кг і більше. Цефепім призначати, як дорослим.

Введення препарату. Препарат можна вводити внутрішньовенно або за допомогою глибокої внутрішньом'язової ін'єкції у велику м'язову масу (наприклад, у верхній зовнішній квадрант сідничного м'яза - *gluteus maximus*).

Внутрішньовенне введення. Внутрішньовенний шлях введення кращий для хворих із тяжкими або загрозливими для життя інфекціями.

При внутрішньовенному введенні цефепім слід розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій, у

5 % розчині глюкози для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду, як зазначено таблиці 3. Вводити внутрішньовенно повільно протягом 3-5 хвилин або через систему для внутрішньовенного введення.

Внутрішньом'язове введення. Препарат можна розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій, 0,9 % розчині натрію хлориду для ін'єкцій, 5 % розчині глюкози для ін'єкцій, бактеріостатичній воді для ін'єкцій з парабеном або бензиловим спиртом, 0,5 % або 1 % розчині лідокаїну гідрохлориду у концентраціях, що вказані нижче у таблиці 3.

При застосуванні лідокаїну як розчинника перед введенням слід зробити шкірну пробу на його переносимість.

Таблиця 4

	Об'єм розчину для розведення (мл)	Приблизний об'єм отриманого розчину (мл)	Приблизна концентрація цефепіму (мг/мл)
Внутрішньовенне введення:			
500 мг/флакон	5	5,7	90
1 г/флакон	10	11,4	90
2 г/флакон	10	12,8	160
Внутрішньом'язове введення:			
500 мг/флакон	1,5	2,2	230
1 г/флакон	3	4,4	230

Як і інші лікарські засоби, що застосовують парентерально, приготовлені розчини препарату перед введенням необхідно перевіряти на відсутність механічних включень.

Для ідентифікації мікроорганізму - збудника (збудників) і визначення чутливості до цефепіму слід зробити відповідні мікробіологічні дослідження. Однак цефепім можна застосовувати як монотерапію ще до ідентифікації мікроорганізму - збудника, тому що має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У хворих із ризиком змішаної аеробно/анаеробної (включаючи *Bacteroides fragilis*) інфекції до ідентифікації збудника можна розпочинати лікування цефепімом у комбінації з препаратом, що впливає на анаероби.

Діти

Застосовувати дітям віком від 1 місяця.

Передозування

Симптоми. У випадках значного перевищення рекомендованих доз, особливо у хворих із порушеннями функції нирок, посилюються прояви побічних реакцій. Симптоми передозування включають енцефалопатію, що супроводжується галюцинаціями, порушенням свідомості, ступором, комою; міоклонію;

епілептоформні напади; нейром'язову збудливість.

Лікування. Слід припинити введення препарату, провести симптоматичну терапію. Застосування гемодіалізу прискорює видалення цефепіму з організму; перитонеальний діаліз малоефективний. Тяжкі алергічні реакції негайного типу потребують застосування адреналіну та інших форм інтенсивної терапії.

Побічні реакції

Підвищена чутливість: свербіж, кропив'янка, анафілаксія.

З боку травного тракту: нудота, блювання, кандидоз ротової порожнини, діарея, коліт (у тому числі псевдомембранозний), біль у животі, запор.

З боку нервової системи: головний біль, епілептоформні напади, запаморочення, парестезія;

інші: гарячка, вагініт, еритема, вазодилатація, розлади дихання, генітальний свербіж, кандидоз.

Локальні реакції у місці введення препарату: *при внутрішньовенному* – флебіт та запалення;

при внутрішньом'язовому – біль, запалення.

Постмаркетингові дослідження:

– енцефалопатія (втрата свідомості, галюцинація, ступор, кома), міоклонія, ниркова недостатність;

– анафілаксія, у тому числі анафілактичний шок, транзиторна лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз та тромбоцитопенія.

Лабораторні показники: збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, загального білірубіну, анемія, еозинофілія, збільшення протромбінового часу або парціального тромбoplastинового часу (ПТТ) і позитивний результат тесту Кумбса без гемолізу. Тимчасове збільшення азоту сечовини крові та/або креатиніну сироватки і транзиторна тромбоцитопенія відзначалися у менш ніж 0,5 % хворих. Також відзначалися транзиторна лейкопенія і нейтропенія.

З боку системи крові та лімфатичної системи: гіпереозинофілія, нейтропенія, тромбопенія, пролонгація протромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу, артеріальна гіпотензія, вазодилатація, зниження концентрації фосфатів у сироватці крові.

З боку імунної системи: свербіж, кропив'янка та гарячка, тяжка анафілаксія (анафілактичний шок).

З боку нервової системи: енцефаліт, парестезія (альтерація уваги та свідомості можуть призвести до коми, галюцинацій, міоклонусу, судом), сплутаність свідомості, запаморочення, судоми, дисгевзія, тиніт та/або тяжка ниркова недостатність, яка найчастіше виникає у пацієнтів із порушеннями функції нирок при перевищенні рекомендованих доз, особливо у пацієнтів літнього віку. Зазвичай симптоми нейротоксичності мають оборотний характер і зникають після припинення застосування препарату та/або гемодіалізу.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання.

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання, стоматит, біль у животі, коліт, особливо псевдомембранозний коліт, виразки у порожнині рота.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: помірне та транзиторне підвищення рівнів трансаміназ (АСТ - АЛТ).

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: опухлість та біль у суглобах.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: вагініт.

Порушення загального стану і порушення пов'язані зі способом застосування препарату: флебіт та тромбофлебіт, біль та запалення у місці ін'єкції.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після приготування розчину не допускати його заморожування.

Після приготування розчин для внутрішньом'язового введення може зберігатися протягом 12 годин при температурі до 25 °С і до 7 діб в оригінальній упаковці у холодильнику при температурі 2-8 °С.

Після приготування розчин для внутрішньовенного введення може зберігатися до 24 годин при температурі до 25 °С і до 5 діб в оригінальній упаковці у холодильнику при температурі 2-8 °С.

Зміна кольору не впливає на активність препарату за умови, якщо препарат зберігається належним чином, як рекомендовано виробником.

Упаковка

По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Ексір Фармасьютикал Компані, Іран/Exir Pharmaceutical Company, Iran.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

2-ий км Рінг Роуд, Боруджерд 69189, Іран / 2nd Km Ring Road, Boroujerd 69189, Iran.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).